

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931 - 1932 — N° 102

---

**Les comas acétonémiques  
dans les insuffisances hépatiques  
graves de l'adulte**  
**En dehors de la puerpéralité**

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

*et soutenue publiquement le 16 Décembre 1931*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

**Raymond RIVIÈRE**

*Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie*

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

Né le 12 Novembre 1906, à Béziers (Hérault)



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE  
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46

LYON

—  
1931



**Les comas acétonémiques**  
**dans les insuffisances hépatiques**  
**graves de l'adulte**

*En dehors de la puerpéralité*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931 - 1932 — N° 102

---

**Les comas acétonémiques  
dans les insuffisances hépatiques  
graves de l'adulte  
En dehors de la puerpéralité**

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

*et soutenue publiquement le 16 Décembre 1931*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

**Raymond RIVIÈRE**

*Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie*

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

Né le 12 Novembre 1906, à Béziers (Hérault)



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE  
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46

LYON

—  
1931

# PERSONNEL DE LA FACULTE

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| Doyen honoraire ..... | M. L. HUGOUNENQ. |
| Doyen .....           | M. J. LEPINE.    |
| Assesseur .....       | M. ROLLET.       |

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

## PROFESSEURS

|                                                            |                |
|------------------------------------------------------------|----------------|
| Cliniques médicales .....                                  | MM. PIC        |
| Cliniques chirurgicales .....                              | PAVIOT         |
| Clinique obstétricale et Accouchements .....               | TIXIER         |
| Clinique ophtalmologique .....                             | BERARD         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....      | VORON          |
| Clinique neurologique et psychiatrique .....               | ROLLET         |
| Clinique des maladies des enfants .....                    | NICOLAS        |
| Clinique des maladies des femmes .....                     | LEPINE (J.)    |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....                    | MOURIQUAND     |
| Clinique des maladies des voies urinaires .....            | VILLARD        |
| Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie .....       | COLLET         |
| Clinique et prophylaxie de la tuberculose .....            | GAYET          |
| Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie .....    | NOVE-JOSSERAND |
| Chimie biologique et médicale .....                        | COURMONT       |
| Chimie organique et Toxicologie .....                      | CLUZET         |
| Matière médicale et Botanique .....                        | FLORENCE       |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale .....         | MOREL          |
| Anatomie .....                                             | MANCEAU        |
| Histologie .....                                           | GUIART         |
| Physiologie .....                                          | LATARJET       |
| Pathologie externe .....                                   | POLICARD       |
| Pathologie interne .....                                   | DOYON          |
| Pathologie et Thérapeutiques générales .....               | LERICHE        |
| Anatomie pathologique .....                                | FROMENT        |
| Chirurgie opératoire .....                                 | CADE           |
| Médecine expérimentale et comparée, et bactériologie ..... | FAVRE          |
| Médecine légale .....                                      | PATEL          |
| Hygiène .....                                              | ARLOING (F.)   |
| Thérapeutique .....                                        | Etienne MARTIN |
| Pharmacie et Pharmacologie .....                           | ROCHAIX        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....             | SAVY           |
|                                                            | LEULIER        |
|                                                            | PIERY          |

## PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

|                                                         |             |
|---------------------------------------------------------|-------------|
| Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie ..... | M. CONDAMIN |
|---------------------------------------------------------|-------------|

## CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

|                                                      |                     |
|------------------------------------------------------|---------------------|
| Anatomie topographique .....                         | MM. THEVENOT (Léon) |
| Puériculture et hygiène de la première enfance ..... | RHENTER             |
| Chirurgie expérimentale .....                        | TAVERNIER           |
| Application du radium .....                          | NOGIER              |
| Stomatologie .....                                   | TELLIER             |

## AGREGES

|                  |             |              |               |
|------------------|-------------|--------------|---------------|
| MM.              | MM.         | MM.          | MM.           |
| CHALIER (Joseph) | NOEL        | ROCHET (Ph.) | CHAMBON       |
| NOGIER           | DUMAS       | WERTHEIMER   | CIBERT        |
| RHENTER          | DUFOURT     | GATE         | EPARVIER      |
| MAZEL            | DEVIC       | BERNHEIM     | GUILLEMINET   |
| SANTY            | GABRIELLE   | DECHAUME     | MORENAS       |
| CHALIER (André)  | MARTIN (J.) | POLLOSSON    | REBATTU (Ch.) |

## EXAMINATEURS DE LA THESE :

MM. PIC, Président ; DUFOURT, Assesseur  
MM. DEVIC et J. F. MARTIN Agrégés

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation*



À LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

À MA MÈRE

À MES PARENTS

À MES AMIS

À MES CAMARADES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

*Professeur de Clinique médicale*

*Membre correspondant de l'Académie de Médecine*

*Chevalier de la Légion d'honneur.*

En hommage de notre très respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIERS

*Chef de Clinique médicale.*

C'est à lui que nous devons le sujet de cette thèse. Il nous a sacrifié des moments précieux pour nous conseiller et nous guider dans ce travail. Nous le remercions sincèrement et le prions de vouloir bien trouver ici l'hommage de toute notre reconnaissance.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
DE MONTPELLIER ET DE LYON

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES  
ET A MES  
MAÎTRES DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

## CHAPITRE PREMIER

---

### Introduction

---

En dehors du diabète, on peut voir apparaître une cétoacidose dans des circonstances diverses. Nous citerons :

— L'acidose du jeûne, condition étiologique si importante que, en présence d'une cétoacidose non diabétique, on doit systématiquement penser à l'intervention de ce facteur ;

— Les vomissements cycliques avec acétonémie apparaissant, soit chez les enfants (Comby et Marfan), soit chez l'adulte (Goiffon et Boiffin) ;

— Certaines intoxications : morphine, plomb, antipyrine (Engel), alcoolisme aigu, avec ou sans delirium tremens, chloroforme, éther et expérimentalement intoxication par la phloridzine ;

— Dans les états fébriles, et à condition que la température soit au voisinage de 39°, qu'il s'agisse d'une maladie infectieuse comme la pneumonie, ou d'une affection chirurgicale de l'abdomen, appendicite, salpingite ; les pyrexies tuberculeuses sont les seules où l'acétonémie fébrile n'ait pas été signalée ;

— Dans les suites post-opératoires, quel que soit l'anesthésique employé : éther et principalement chloroforme.

— Dans les affections hépatiques : cholécystites, angiocholites (calculieuses ou non), cirrhose, ictère grave;

— Dans les affection graves du tube digestif : néoplasiques, ulcéreuses ou infectieuses ;

— Dans la grossesse : vomissements incoercibles principalement et peut-être dans certains cas d'éclampsie;

— Dans la cachexie néoplasique.

D'une façon générale, les acétonémies non diabétiques passent presque toujours inaperçues. En effet :

ou bien, elles sont cliniquement latentes, et seul un examen urinaire systématiquement complet permet de les découvrir ; comme la recherche de l'acétone n'entre pas dans l'examen banal des urines, lorsque celles-ci ne contiennent pas de sucre, il est certain que beaucoup de ces acétonémies restent méconnues du fait même de cette latence ;

dans d'autres cas, les acétonémies coïncident avec des troubles cliniques graves, mais qu'il est légitime de mettre sur le compte de la maladie causale. De ce fait, la cétoacidose passe encore inaperçue.

Nous voulons consacrer notre travail à *des cas où les cétoacidoses se manifestent par un tableau clinique évident, simulant de très près le coma diabétique, et apparaissent chez des sujets adultes atteints de lésions hépatiques graves, en dehors de la grossesse*. Eventualité clinique d'ailleurs exceptionnelle, et dont on doit la première description à Marcel Labbé.

## CHAPITRE II

---

### **Cycle des corps cétoniques dans l'organisme**

---

#### I. — DEFINITION

On groupe sous le nom de corps cétoniques trois substances différentes qui sont :

l'acide  $\beta$  oxybutyrique :  $\text{CH}^3\text{-CHOH-CH}^2\text{-COOH}$  ;

l'acide acétylacétique (acide diacétique) :  $\text{CH}^3\text{-CO-CH}^2\text{-COOH}$  ;

l'acétone :  $\text{CH}^3\text{-CH-CH}^3$ .

Ces trois corps dérivent les uns des autres ; l'oxydation de la fonction OH de l'acide  $\beta$  oxybutirique donne l'acide diacétique.

La perte de  $\text{CO}^2$  dans l'acide diacétique donne de l'acétone.

Cet acétone peut provenir d'ailleurs également d'une façon directe de l'acide  $\beta$  oxybutirique.

On sait, d'autre part, que la réaction de Gerhardt, au perchlorure de fer, décèle exclusivement l'acide

diacétique, alors que, au contraire, la réaction de Legal, dont Bonnamour et Imbert ont donné un mode d'utilisation pratique, décèle à la fois l'acide diacétique et l'acétone. Par contre, on ne possède aucun moyen facilement utilisable en clinique pour déceler l'acide  $\beta$  oxybutyrique. Il faut, pour cela, s'adresser à des techniques de laboratoire d'ailleurs peu compliquées, mais inaccessibles au clinicien : elles reposent sur l'oxydation de l'acide  $\beta$  oxybutyrique en acétone.

Nous n'insisterons pas sur les modes de dosage de ces substances. Van Slyke en a donné une méthode classique.

## II. — CYCLE CHIMIQUE

L'étude de ce cycle chimique comporte l'étude de :

- a) l'origine chimique des corps cétoniques ;
- b) leur mode de destruction.

a) ORIGINE. — Les corps cétoniques constituent une des étapes de la destruction des acides gras. On sait, en effet, que la destruction des acides gras ne se fait pas d'emblée, mais par une série d'étapes successives, et les corps cétoniques représentent l'un de ces stades ultimes. Knoop, Embden, Marx, Dakin ont montré que lorsqu'un acide gras à longue chaîne carbonée s'oxyde, l'oxydation ne porte pas sur l'un quelconque des atomes de carbone, mais sur celui qui se trouve en position  $\beta$  et entraîne de ce fait la disparition des deux atomes en position  $\alpha$  et  $\beta$ . Si, par exemple, nous prenons un acide gras de formule :



la première oxydation portera non pas sur le  $CH^2$  qui précède immédiatement le radical acide  $COOH$ , mais sur l'avant-dernier, c'est-à-dire, pour parler le langage chimique, celui qui se trouve en position  $\beta$ . On aura donc un corps de formule :



qui donnera, par disparition de ses deux chaînons  $\alpha$  et  $\beta$ , un corps de formule :



Ce corps sera à nouveau attaqué suivant le même processus de la  $\beta$  oxydation, et on obtiendra finalement l'acide butyrique de formule :



qui est l'aboutissant commun des trois acides gras principaux : palmitique, stéarique, oléique.

L'oxydation en  $\beta$  de cet acide gras produira l'acide  $\beta$  oxybutyrique dont nous connaissons déjà la formule et dont l'oxydation produira à son tour l'acide diacétique, acide dont la décarboxylation fournira l'acétone.

Si la destruction est complète, l'acétone fournira à son tour, de l'acide carbonique et de l'eau.

La théorie de la  $\beta$  oxydation explique d'autre part que, parmi les acides gras saturés ou non saturés, seuls sont cétogènes ceux qui présentent un nombre d'atomes de carbone *pair*, égal ou supérieur à 4. Au contraire, les acides gras contenant un nombre impair d'atomes de carbone ne peuvent pas être cétogènes. Leur  $\beta$  oxydation ne peut aboutir à la formation d'acide butyrique  $C^4 H^8 O^2$ , acide gras à nom-

bre pair d'atomes de carbone, puisque chaque oxydation aboutit à l'amputation de deux atomes de carbone.

Mais les acides gras ne constituent pas la seule source chimique des corps cétoniques. Certains acides aminés peuvent les fournir au cours de leur destruction, ainsi que l'ont montré Von Jacksh, Rosenfeld.

En effet, on sait que les acides aminés subissent dans l'organisme une série de dégradations.

Il se produit d'abord une désamination, c'est-à-dire que l'acide aminé perd son groupement  $\text{NH}^2$  et fournit de l'ammoniaque et un acide  $\alpha$  cétonique (cet acide possède une fonction cétonique  $\text{CO}$  en position  $\alpha$  parce que les acides aminés de l'organisme sont des acides  $\alpha$  aminés).



(acide  $\alpha$  aminé)



(ammoniaque — acide  $\alpha$  cétonique).

Mais l'étape ultérieure va être différente, suivant les acides aminés :

a) les uns : lysine, histidine, tryptophane, sont simplifiés par un processus encore inconnu ;

c) d'autres : glyocolle, alanine, sérine, cystine, arginine, proline, acides aspartique et glutamique, fourniront du glucose et sont, de ce fait, des acides aminés anticétogènes ;

c) d'autres enfin : tyrosine, phénylalanine, leucine et isoleucine fourniront de l'acide  $\beta$  oxybutyrique et constituent le groupe des acides aminés céto-gènes.

Pour cela, il suffit que l'acide  $\alpha$  cétonique, dont nous avons donné la formule plus haut, subisse la  $\beta$  oxydation pour que nous aboutissions à l'acide butyrique, puis à la série de corps cétoniques. Ainsi, tous les acides aminés ne sont pas céto-gènes, et les albumines animales contiennent plus d'acides aminés céto-gènes que les albumines végétales (M. Labbé et H. Labbé).

b) DESTRUCTION. — Les corps cétoniques sont détruits dans l'organisme et fournissent de l'eau et de l'acide carbonique.

Le problème qui se pose reste de savoir si les corps cétoniques représentent une étape évolutive normale du métabolisme des acides gras et de certains acides aminés qui seraient détruits au fur et à mesure de leur production, ou si leur apparition constitue un stade évolutif pathologique du métabolisme de ces corps. Actuellement, on admet qu'ils apparaissent normalement dans un organisme sain, mais qu'ils sont détruits au fur et à mesure de leur production.

Autrement dit, ce qui est anormal, ce n'est pas leur formation, mais c'est leur non destruction.

L'organisme, en effet, ne serait capable de brûler l'acide  $\beta$  oxybutyrique qu'à la condition d'oxyder en même temps une certaine quantité de glucose. Il semble que, pour 3 molécules d'acides gras à poids atomique élevé, du type de ceux que l'on trouve dans des graisses alimentaires, il faut, au minimum, une molécule de glucose. On comprend, dans ces conditions, que le jeûne, que le diabète, que les affections hépatiques puissent s'accompagner d'acétonémie.

Dans le jeûne, l'organisme ne possède pas une quantité suffisante d'hydrates de carbone. Dans le diabète, l'organisme est incapable d'utiliser les hydrates de carbone qu'il possède en excès, et ceci justement parce que la déficience de sa sécrétion insulinienne l'empêche de comburer ses sucres. Dans les lésions hépatiques, c'est la perturbation de la fonction glycogénique du foie qui intervient pour empêcher le métabolisme normal des hydrates de carbone. Plus généralement, il y a un rapport étroit entre la teneur du foie en glycogène et son pouvoir cétyolytique. Tout appauvrissement de la glande hépatique en glycogène inhibe son pouvoir cétyolytique : c'est ainsi, par exemple, qu'une substance cétogène passant en circulation dans le foie fournira proportionnellement d'autant plus de corps cétoniques que ce foie sera plus pauvre en glycogène. De plus, c'est le glycogène qui intervient directement et non pas la glucose, car avec un foie pauvre en glycogène et un sang riche en glucose, la fonction cétyolytique ne se manifeste pas.

### III. — CYCLE PHYSIOLOGIQUE

a) *Lieux de production* : Les expériences capitales d'Embden nous montrent que le lieu de formation des corps cétoniques est représenté par le foie, fait qui, *a priori*, est tout naturel, puisque cet organe intervient dans le métabolisme des corps gras et des protéines. Embden a mis en évidence le rôle cétogène de la glande hépatique, en utilisant soit des méthodes de circulation artificielle, soit l'administration d'acide  $\beta$  oxybutyrique à des animaux dont le foie était élec-

tivement lésé. Dakin et Wakemann ont isolé la diastase qui opère la transformation d'acide  $\beta$  oxybutyrique en acide acétique, et peut-être la réaction inverse.

De même, les expériences d'Emlden ont montré que la cétogénèse aux dépens des acides aminés, a lieu au niveau du foie (circulation artificielle).

b) Produits au niveau du foie, les corps cétoniques passent ensuite dans le *sang* ainsi que dans les différentes humeurs de l'organisme. On peut les retrouver dans le liquide céphalo-rachidien en particulier.

c) Les corps cétoniques *disparaissent* de l'organisme, soit par élimination, soit par destruction.

*Par élimination.* — L'élimination de l'acétone se fait, d'une part, par voie respiratoire, et l'on connaît la valeur de l'odeur de l'haleine dans les syndromes acétonémique ; d'autre part, par la voie rénale. Ambard et Chabanier ont montré que les reins éliminent l'acétone par diffusion et non pas par concentration. Autrement dit, les reins ne concentrent pas l'acétone et le taux de l'acétonurie est sensiblement voisin de celui de l'acétonémie.

*Par destruction.* — A l'état normal, on peut déceler, à l'aide de techniques perfectionnées, une petite quantité d'acétone dans les urines, si réduite d'ailleurs qu'elle n'est pas accessible aux méthodes utilisées par les cliniciens ; en réalité, au fur et à mesure de leur apparition, les corps acétoniques sont détruits et transformés en  $\text{CO}^2$  et  $\text{H}^2\text{O}$ .

Il semble que différents organes possèdent ce pou-

voir cétoxydrique. Classiquement, on admet qu'il appartient principalement au foie, aux reins, aux muscles et aux poumons. Les recherches de Snapper tendent, au contraire, à montrer que le foie ne possède directement aucune fonction cétoxydrique, qui appartiendrait exclusivement aux reins et aux muscles. Cet auteur, en effet, perfusant un foie sain avec du sang chargé d'acide diacétique ou  $\beta$  oxybutyrique, a constaté que ces corps s'accumulent dans le foie sans être détruits par lui. Le foie n'interviendrait donc qu'indirectement dans la cétoxydrique par l'intermédiaire de sa fonction glycogénique, elle-même en rapport avec la fonction insuliniennne du pancréas.

De cet exposé schématique, on peut conclure que, dans le métabolisme des corps cétoniques, le foie joue un rôle essentiel : il intervient dans leur apparition, comme l'a démontré Embden.

Son rôle, dans la destruction des corps cétoniques, est plus discutable, et, s'il faut en croire les recherches de Snapper, il serait même nul. Mais, par sa fonction glycogénique, le foie, associé au pancréas, joue un rôle essentiel dans le métabolisme des hydrates de carbone, et intervient de ce fait indirectement dans la destruction des corps cétoniques. On conçoit que les déficiences hépatiques puissent s'accompagner d'un trouble dans le métabolisme des corps cétoniques. Mottram (*Canad. Medical Assoc.*, juillet 1915) a prétendu que l'apparition des corps cétoniques répondait à une hyperactivité fonctionnelle du foie, sous prétexte que, dans les état cétoxydriques, cet auteur au-

rait toujours constaté une infiltration graisseuse de la cellule hépatique ; argument sans valeur, car on sait que cette infiltration est justement un signe de dégénérescence hépatique et que, si les graisses paraissent, dans ce cas, histologiquement plus abondantes, leur quantité est au contraire diminuée, comme le montrent les dosages chimiques.

---



### CHAPITRE III

---

## **Etude Clinique et Pathogénique**

---

### HISTORIQUE

West semble avoir été le premier à noter l'acétonémie au cours des cirrhoses hépatiques. Dans le résumé de son Mémoire communiqué à la Société Royale de Médecine et de Chirurgie de Londres, on lit en effet : « Chez quelques malades atteints d'affections diverses (pneumonie, fièvre typhoïde, cirrhose hépatique, rhumatisme, etc...) on a constamment trouvé une certaine proportion d'acétone dans les urines. »

Gilbert et Lereboullet, étudiant « les flux bilieux de la cholémie familiale », rapportent trois observations (10, 11, 12 de leur mémoire) d'enfants atteints de cholémie familiale et qui présentèrent des vomissements bilieux fébriles avec « odeur aigrette de l'haleine, rappelant de manière assez frappante l'affection décrite sous le nom de vomissements périodiques ou

cycliques », et, à lire leurs observations, c'est en effet le seul diagnostic qui paraisse actuellement légitime.

A l'occasion de cette publication, Beauvy remarque dans sa Thèse que ces auteurs furent les premiers à décrire l'acétonurie dans la cholémie familiale. Mais ils n'établirent pas un rapport entre ce trouble de la cétogénèse et l'insuffisance hépatique. Ils se contentent d'insister sur une étiologie possible des vomissements cycliques lorsqu'ils écrivent: « Aussi croyons-nous, sans vouloir établir ici une identification absolue, qu'il y a lieu, dans les cas de vomissements périodiques avec acétonurie, de rechercher la cholémie familiale comme élément étiologique, leur pathogénie étant encore obscure. »

Beauvy, dans sa Thèse (1904), mentionne, sans aucun détail clinique, deux observations de cirrhose avec acétonurie, mais il s'agissait de cirrhoses compliquées, l'une d'érysipèle (trace d'acétone), l'autre de broncho-pneumonie ; l'auteur n'établit pas de rapports de causalité entre l'insuffisance hépatique et l'acétonurie.

En réalité, c'est Marcel Labbé qui, le premier, en 1910, puis dans une série de publications, a montré le rôle essentiel du foie dans les cétoacidoses non diabétiques, en se plaçant d'ailleurs sur un plan qui aborde largement le cas particulier que nous envisageons ; c'est à lui également que nous devons la conception que la plupart des cétoacidoses non diabétiques n'ont rien à voir avec l'acidose du jeûne.

## ETIOLOGIE

Nous éliminerons les acétonuries apparaissant chez les sujets atteints de cholécystite ; elles entrent dans le cadre des acétonuries fébriles ou opératoires, plutôt que dans celui des insuffisances hépatiques graves et cliniquement manifestes. Nous n'avons pas trouvé d'observations concernant des sujets à voies biliaires intrahépatiques infectées.

En fait, les données étiologiques se ramènent à deux : l'ictère grave et la cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie : infectieuse, toxique ou mixte. Il faut y ajouter l'abcès du foie et l'hépatite palustre.

En ce qui concerne les ictères graves, on trouve en réalité peu de renseignements, et il nous a été impossible de lire une observation pareille à la nôtre, où l'acétonémie ait constitué le grand fait clinique. Colombe et Denisot en ont publié un cas sans détail étiologique, et ils se contentent de remarquer que « l'apparition des corps cétoniques coïncide avec les autres signes généraux et urologiques qui dénotent, à la phase ultime de l'affection, la déchéance hépatique. Au moment où les réactions de l'acide diacétique et de l'acétone ont été positives dans les urines de notre malade, la coloration en était devenue beaucoup plus claire, la proportion des pigments et des sels biliaires y avait notablement diminué, la quantité d'urée par litre était infime ». Et, plus loin : « Si l'état humoral révélé par l'acétone et l'acide acétylacétique urinaires joue un rôle dans l'apparition du coma

diabétique, peut-être un état analogue n'est-il pas étranger à l'aspect clinique, que revêt souvent l'ictère grave à la phase ultime de son évolution ». On voit que ces auteurs admettent l'origine hépatique de la cétose et sa valeur dans la pathogénie des symptômes.

Dans son livre sur la *Physiologie normale et pathologique du foie*, Roger écrit : « On l'observe (la cétoacidose) également dans les affections profondes du foie, dans l'ictère grave par exemple, où son apparition coïncide avec l'augmentation des troubles morbides et la diminution de l'urée » (Colombe et Denisot). Dans leur livre sur l'*Exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique*, Fiessinger et Walter se contentent d'une brève mention sur la cétoacidose et rappellent sans détail son existence dans l'ictère grave. « Mais il faut reconnaître aussi que, souvent, l'insuffisance hépatique évolue sans acidose et que celle-ci n'apparaît que dans les grands syndromes d'ictère grave à évolution rapide et mortelle ». Bref, on ne trouve dans la littérature que des renseignements incomplets sur les rapports de l'ictère grave et la cétoacidose ; il paraît très vraisemblable que les ictères graves avec coma acétonémique sont tout à fait exceptionnels.

En ce qui concerne les cirrhoses, on recueille également peu de notions précises ; l'historique nous a montré combien rares étaient les auteurs qui se sont occupés de la question, et, à parcourir les observations de Marcel Labbé, on s'aperçoit qu'un très petit nombre seulement entre dans le cadre que nous

nous sommes tracé. Nous les rapportons à la fin de notre Thèse. Le fait essentiel, d'ailleurs, est que, dans les observations avec examen histologique, les lésions du parenchyme ont toujours prédominé sur les lésions scléreuses qui étaient souvent discrètes. Au cours des cirrhoses — et cette notion nous paraît essentielle — le coma acétonémique semble constituer une manifestation, d'ailleurs exceptionnelle, des poussées d'hépatite dégénérative, dont l'ictère et le syndrome hydropigène représentent la traduction la plus fréquente.

Enfin, nous devons signaler, dans cet aperçu étiologique, l'observation, restée unique, de M. Labbé, où l'affection en cause était un abcès du foie, avec probablement des lésions diffuses, et les deux observations si intéressantes de Tamalet, où une hépatite palustre était en cause (ce sont les seuls cas qui aient guéri).

Pour conclure, le coma acétonémique se présente comme un accident absolument exceptionnel au cours des affections hépatiques ; la rareté étant prouvée par le petit nombre d'observations publiées, ce qui ne veut pas dire que l'acétonurie, sans manifestations cliniques, ne soit pas fréquente au cours des affections hépatiques graves, lésant profondément la cellule hépatique, qu'il y ait ou non cirrhose associée ; et ainsi, de par son étiologie, le coma acétonémique des hépatiques devient une manifestation rare, mais intéressante de l'insuffisance hépatique. Cette notion étiologique est essentielle : elle nous montre la gravité du terrain sur lequel évolue ce coma et nous

permet de comprendre son pronostic fatal et l'échec absolu de toute thérapeutique, sauf lorsqu'on possède un traitement étiologique (hépatite palustre).

## ETUDE CLINIQUE

La séméiologie des comas acétonémiques des insuffisances hépatiques graves présente les analogies les plus étroites avec celle du coma acétonémique des diabétiques.

Le début est habituellement insidieux, et il peut être précédé par une sensation de fatigue, de lassitude générale et une tendance invincible au sommeil, comme le fait s'en rencontre dans les comas diabétiques. Dans d'autres cas, on amène les malades dans un état grave, et il est impossible d'analyser le début des phénomènes. Dans notre Observation II, les manifestations cliniques ont apparu brusquement au cours de l'évolution d'un ictère grave à marche progressive. A la période d'état, on se trouve devant un sujet comateux, ou profondément obnubilé. Dans notre Observation VII, il nous a été possible de constater combien l'analogie avec le coma diabétique était profonde ; notre malade, somnolente, présentait un certain degré d'hypotonie des globes oculaires ; elle avait une respiration de Küssmaul aussi typique que possible, et son visage présentait cet aspect si spécial au coma diabétique, avec une sorte de rougeur particulière qui ne s'accompagne pas de cyanose ; le seul symptôme qui manquait était la tachycardie avec hypotension.

Le malade comateux ou somnolent exhale d'autre part, avec intensité, l'odeur caractéristique de l'acétone, et, dans notre Observation II, cette odeur était si violente, qu'en entrant dans la salle où était le malade, nous crûmes que l'on venait d'hospitaliser un coma diabétique.

Le syndrome urologique est caractérisé :

par la présence, non seulement d'acétone, mais encore d'acide diacétique. Marcel Labbé insiste à juste titre sur ce fait que, pour affirmer l'acidose, il faut non seulement constater l'acétone, mais encore caractériser l'acide diacétique, car, dans la plupart des acétonuries banales non diabétiques, ce dernier corps manque habituellement ;

par l'absence de glycosurie. Nous croyons qu'il s'agit là d'une condition essentielle — car elle seule permet d'affirmer nettement que l'on ne se trouve pas en présence d'un diabète jusqu'ici plus ou moins latent. Ce n'est que dans l'observation de Labbé et Bith (*S. M. H. P.*, 5 juillet 1912) qu'il existait « une grande quantité de sucre » dans les urines, et, de ce fait, il faut bien l'avouer, cette observation n'a pas été absolument convaincante. Les auteurs le reconnaissent d'ailleurs. Ils écrivent, en effet : « Est-ce donc simplement un cas de coma diabétique ? Certes, c'est la première idée qui nous est venue à l'esprit, en présence de la glycosurie constatée la veille de la mort, et nous avons pensé que notre malade était atteinte de diabète avec dénutrition à évolution rapide, terminé de façon précoce par un coma acidotique. Cette interprétation est plausible ; il est possible que nous ayons

cu affaire à un diabète suraigu. Mais on peut lui faire de sérieuses objections, car il est rare qu'un diabète avec dénutrition grave reste absolument latent et que l'intensité des symptômes n'amène point la malade à consulter. En outre, cette évolution suraiguë, amenant la mort en quelques semaines, ne s'observe guère que dans le diabète traumatique. Enfin, il n'est pas jusqu'à l'intensité de la lésion hépatique qui ne représente un fait exceptionnel, chez les diabétiques avec dénutrition... Nous pensons que certaines affections hépatiques peuvent entraîner un syndrome diabétique et une intoxication acide qui aboutit au coma, de sorte que, entre les acidoses diabétiques et les acidoses survenues en dehors du diabète, il y a des formes de transition comme celle que nous venons de rapporter, qui sont très difficiles à classer ».

Il existe un point sémiologique qui, à l'heure actuelle, n'est pas fixé: c'est l'état de la glycémie. Notre observation est la seule où ce dosage ait été pratiqué; or, elle était fortement abaissée (0 gr. 45). D'autre part, lorsqu'on parcourt les différentes observations des grandes acétonémies non diabétiques, apparaissant en dehors d'une insuffisance hépatique grave, du type que nous étudions dans notre thèse, on s'aperçoit que presque toujours la glycémie est, soit normale, soit abaissée. Nous voyons donc que l'on peut considérer l'hypoglycémie comme la règle, étant bien entendu que les observations ne sont pas encore suffisamment nombreuses pour que l'on puisse être affirmatif à ce sujet.

Pour finir, l'examen du malade montre l'existence

d'une atteinte hépatique. Tantôt, celle-ci est évidente, de par la seule clinique, c'est loin d'être la règle ; et, presque toujours, il faudra demander, soit à un examen urologique, soit même à un examen histologique, la confirmation de l'existence d'une lésion hépatique grave avec dégénérescence parenchymateuse. Nous croyons intéressant de souligner la fréquence avec laquelle l'examen clinique ne pouvait pas permettre d'affirmer chez un malade l'existence de lésions hépatiques graves, dont l'examen histologique fournissait, au contraire, une preuve éclatante. D'autre part, le malade peut présenter des phénomènes nerveux, troubles psychiques, polynévrite, paralysies toxiques, raideur méningée.

## EVOLUTION ET PRONOSTIC

Ce n'est que dans les deux observations de Tamalet, où il s'agissait d'une hépatite palustre, c'est-à-dire d'une lésion aiguë contre laquelle nous possédons un traitement étiologique, que le coma acétonémique de l'hépatite a présenté une évolution favorable. Dans les autres cas, l'évolution a été irrémédiablement fatale, et l'on peut dire que le coma acétonémique dans l'insuffisance hépatique annonce de peu la mort. Dans les observations publiées jusqu'à ce jour, celle-ci est survenue, semble-t-il, du fait de ce coma acétonémique, et notre Observation VII est la seule où on ait assisté à une régression spontanée du coma acétonémique et où le malade soit mort à la manière d'une cirrhose banale. Une telle exception semble montrer

que le pronostic fatal est lié moins à l'évolution du coma acétonémique qu'à la gravité des lésions hépatiques qui l'ont engendré.

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic ne souffre aucune difficulté, à condition que l'on connaisse la possibilité d'un coma acétonémique au cours d'insuffisances hépatiques graves. A première vue, devant un malade comateux et dont l'haleine exhale une odeur caractéristique, on pense à un coma diabétique, mais l'examen clinique montre qu'on se trouve en présence d'un sujet présentant des lésions hépatiques qui, d'ailleurs, peuvent paraître discrètes, et c'est le laboratoire qui confirmera le diagnostic, en montrant une absence complète de glycosurie. Dans notre Observation VII, le laboratoire était d'autant plus confirmatif qu'il existait de l'hypoglycémie. Bref, le diagnostic est facile et se base sur la constatation d'un syndrome acétonémique chez un sujet qui ne présente pas les signes fondamentaux d'un diabète sucré et dont l'examen clinique décèle une lésion hépatique.

## PATHOGENIE

1° Nous n'avons pas à discuter dans ce travail, à cause même des limites restrictives que nous nous sommes imposées, la pathogénie des cétoacidoses non diabétiques en général, dans le cadre desquelles en-

trent d'ailleurs nos observations. Nous nous contentons de rappeler que l'on a voulu les expliquer par des mécanismes différents.

Ou bien, on considère les cétoacidoses non diabétiques comme des cétoacidoses du jeûne. L'inanition relative ou absolue entraînerait une diminution de glycogène hépatique et expliquerait par cela même l'apparition des corps cétoniques, puisque nous savons que c'est la pauvreté du foie en glycogène qui empêche la destruction des corps cétoniques au fur et à mesure de leur production. Dans cette théorie, on admet avec Edsall que les lésions hépatiques minimales constatées à l'examen histologique seraient la conséquence directe de l'acidose. C'est l'acidose qui lèserait le foie.

Ou bien, avec Marcel Labbé — et c'est l'opinion qui nous paraît le plus souvent devoir être vérifiée, on établit un rapport entre l'acidose et l'insuffisance hépatique, liée à des lésions intenses ou minimales de la cellule parenchymateuse, et, dans cette hypothèse, l'insuffisance hépatique serait cétogène.

2° Mais dans les cas que nous avons en vue ici, l'insuffisance hépatique est absolument manifeste, puisque, justement, nous nous sommes intentionnellement borné aux cas où il existait des lésions graves du foie, d'origine toxique ou infectieuse. Ce que nous avons en réalité à nous demander, c'est de savoir, d'une part, quelles sont les manifestations cliniques qu'il convient d'expliquer par la cétoacidose, et d'autre part si, la cétoacidose est liée directement à l'insuffisance hépatique, ou s'il ne s'agit pas d'une simple coïnci-

dence, c'est-à-dire d'une cétoacidose de jeûne chez un sujet à foie lésé.

Conformément à l'opinion de Labbé, nous estimons que la cétoacidose de nos malades s'explique directement par l'insuffisance hépatique, agissant probablement en perturbant la fonction glycogénique de l'organe, et ceci parce que l'observation que nous apportons est une preuve démonstrative que cette acidose n'est pas une acidose de jeûne. En effet, notre malade n'a reçu intentionnellement aucun traitement, soit isuline, soit bicarbonate, et, d'autre part, nous n'avons modifié en rien son régime alimentaire. Pendant tout le temps où elle est restée à l'hôpital, cette malade a pris à peine 1/2 litre de lait, et, dans les jours qui ont précédé sa mort, on peut admettre qu'elle a cessé pratiquement de s'alimenter. D'après les dires de sa famille, elle ne prenait pas une nourriture plus substantielle avant son hospitalisation, et, malgré l'absence complète de toute thérapeutique, bien que nous n'ayons pas augmenté la quantité d'aliments ingérés par elle, nous avons vu son coma acétonémique disparaître spontanément à peu près en 48 heures. D'autre part, si elle a continué à présenter de l'acétone dans ses urines, nous avons constaté une diminution très nette dans l'intensité des réactions de Gérhardt et d'Imbert et Bonnamour qui même disparaissaient certains jours pour réapparaître ensuite. Bref, notre malade certainement ne s'alimentait pas d'une façon suffisante, mais l'évolution de l'acétonémie et des manifestations cliniques qui la conduisaient, ont varié d'une façon absolument indépendante de l'état de son

alimentation. Bien plus, dans les jours qui ont précédé la mort, notre malade, bien qu'elle ait cessé de s'alimenter, ne présentait plus de corps cétoniques dans ses urines. Malgré l'absence de dosages précis, nous estimons que notre observation apporte une preuve réellement démonstrative à l'opinion de Marcel Labbé, qui estime que les cétoacidoses des insuffisances hépatiques n'ont rien à voir avec celles du jeûne. D'ailleurs, cet auteur a insisté sur ce fait que les cétoacidoses du jeûne ne sont jamais extrêmement importantes et qu'elles ne donnent pas lieu à des manifestations cliniques du type de celles que nous avons observées.

Mais une objection peut être faite. Chauffard, Brodin et Zizine ont montré que, dans les cirrhoses, la glycémie est ordinairement élevée (entre 1 gr. 10 et 1 gr. 5). Labbé et Nepveux ont noté, par leur épreuve de l'hyperglycémie provoquée, que, parmi les malades atteints de lésions hépatiques, les uns ont une réaction normale, les autres ont une réaction hyperglycémique inférieure à celle des diabétiques, mais supérieure à la normale et comparable à celles des obèses. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on peut noter dans un cas d'ictère grave une réaction particulièrement intense. Bref, il semble que les sujets atteints d'insuffisance hépatique présentent d'une façon habituelle une diminution de tolérance aux hydrates de carbone, qui se traduit par une élévation de la glycémie et ordinairement par une réaction hyperglycémique exagérée, après ingestion de glucose ; or, notre malade présentait au contraire une hypoglycémie ex-

trêmement importante ; cette hypoglycémie semble en contradiction avec la notion de l'insuffisance hépatique et pourrait faire admettre justement qu'on se trouvait en présence d'une malade inanitiée et à sucre sanguin abaissé. Cette objection, dont il ne faut nullement méconnaître la valeur, n'est pas cependant irréfutable. Il ne faut pas oublier, en effet, que les insuffisances hépatiques les plus graves, c'est-à-dire celles réalisées expérimentalement par ablation du foie s'accompagnent d'un effondrement de la glycémie dont la valeur pathogénique est démontrée par ce fait que l'ingestion de glucose allonge la durée de survie des animaux opérés. Nous ne pouvons que regretter l'absence de dosage du sucre sanguin dans les autres observations, ce qui nous empêche de savoir si cette hypoglycémie est un fait constant.

Quant aux signes cliniques, en rapport avec l'acétonémie, nous croyons que ce sont seulement les manifestations comateuses. En effet, elles se rapprochent trop du coma diabétique pour qu'une telle assimilation ne vienne pas immédiatement à l'idée. Les symptômes paralytiques et les troubles mentaux qui peuvent être associés à ces grandes acétonémies comateuses nous paraissent plutôt relever de l'insuffisance hépatique elle-même ou de la cause étiologique infectieuse ou toxique qui a provoqué les lésions hépatiques. A ce point de vue, il convient peut-être de faire jouer un rôle à l'augmentation des polypeptides sanguins et rachidiens, sur l'importance de laquelle Fies-senger vient d'attirer récemment l'attention.

## TRAITEMENT

Le traitement de ces grandes acétonémies de l'insuffisance hépatique reste à trouver. Le terrain même sur lequel elles évoluent montre qu'il s'agit d'un épisode ultime, venant accider la dégénérescence hépatique, et que l'on ne peut guère espérer agir sur elle par un traitement quelconque. Celui qui vient immédiatement à l'esprit est calqué sur le traitement du coma diabétique : administration de bicarbonate de soude, injections simultanées de glycose et d'insuline. A lire les observations que nous rapportons, ce traitement ne paraît pas s'être montré efficace. Dans nos deux observations personnelles, nous n'avons fait aucun traitement. Dans celle de Marcel Labbé, cette thérapeutique s'est montrée absolument sans effet. Il est à noter d'ailleurs, dans l'observation de Labbé et Bith, que l'injection intra-veineuse de bicarbonate de soude a précédé de quelques heures le coma mortel, et que, dans la deuxième observation, on a constaté simplement une amélioration passagère et trompeuse. On peut dire, si paradoxale que puisse paraître cette assertion, que le seul cas parmi les cinq observations que nous rapportons, où l'évolution a été la plus longue, est celui qui nous est personnel, c'est-à-dire celui où aucun traitement n'a été institué.

Au point de vue thérapeutique, il faut faire une mention spéciale pour les comas acétonémiques des hépatites palustres où, au traitement de l'acétonémie, doit se surajouter celui du paludisme.



## CHAPITRE IV

---

### Observations

---

#### A. — COMAS ACETONEMIQUES DANS L'ICTERE GRAVE

##### OBSERVATION I

COLOMBE ET DENISOT. — *Acide diacétique et acétone urinaire dans l'ictère grave.*

Les auteurs ne rapportent pas l'observation mais disent notamment : « l'état du malade au moment où ses réactions ont été positives, présentait une ressemblance marquée avec le coma diabétique : à la période d'agitation, et de délire bruyant, avait succédé une torpeur progressive, avec respiration supérieure ; zone d'anesthésie cutanée, réflexes pupillaires à peu près abolis, hypothermie. Rapidement, la résolution musculaire et l'anesthésie devenaient absolues, les réflexes pupillaires et cornéens totalement abolis, et le coma complet. »

Si l'état humoral, révélé par l'acétone et l'acide acétylacétique urinaires, joue un rôle dans l'apparition du coma diabétique, peut-être un état analogue n'est-il pas étranger à

l'aspect clinique que revêt souvent l'ictère grave à la phase ultime de son évolution.

Les faits précédents sont à rapprocher de ceux que nous trouverons dans l'observation suivante.

## OBSERVATION II

SAVY ET THIERS. — *Hépatonéphrite pneumonique avec azotémie et rétention chlorée, compliquée d'acétonémie et d'une méningite cliniquement et anatomiquement latente, intégrité des plexus choroïdes.*

Le malade, sujet italien de 47 ans, exerce la profession de tourneur. Il est difficilement interrogeable, car il comprend mal le français et présente un certain degré d'obnubilation. Par sa fille, on apprend qu'il aurait toujours eu une excellente santé et qu'il y a cinq jours, en rentrant de son travail, il a ressenti un violent frisson et de l'asthénie en même temps que sa température s'élevait. Puis de la dyspnée est apparue. Le malade entre à l'hôpital au cinquième jour de sa maladie.

A l'entrée, on se trouve en présence d'un malade dyspnéique, un peu obnubilé, sans délire, avec herpès labial. Mais ce qui frappe, c'est un ictère très foncé et généralisé avec des urines acajou, contenant de l'albumine et sans sucre. Le malade étant constipé, on ignore la coloration des selles. Le foie ni la rate ne sont perçus ou douloureux. Il n'y a pas d'épistaxis, ni d'hémorragie. En plus, la température est de 38°8 avec un pouls à 90 et l'auscultation de l'aisselle droite montre un foyer d'hépatisation de la base absolument typique.

Le lendemain (septième jour) la température tombe à 38°. Mais le malade n'a pas présenté de sueurs ; d'autre part, il est inquiet, un peu agité ; de temps en temps, il se gratte, sans accuser cependant un prurit gênant. Mais surtout sa respiration est modifiée ; elle revêt le type de la dyspnée de Kussmaul. Devant cet état, on fait une prise de sang qui révèle : une réserve alcaline de 19 (dans le sérum) une urée de 4 gr. 92, un chlore de 2 gr. 698. Les urines ne contiennent pas de sucre. Il n'y a pas de secousses musculaires ; les réflexes sont normaux. On ne pense pas à rechercher l'acéto-

nurie, car on rattache la dyspnée de Kussmaül à l'acidose ; en tout cas, l'odeur de l'haleine n'a rien de caractéristique.

Le surlendemain (huitième jour) le malade est dans le même état ; agitation légère avec anxiété, mais surtout, la température est de 36°4 malgré l'absence de phénomènes critiques et la persistance de signes d'hépatisation. Tension artérielle : 10/6. Bruits du cœur régulier sans galop ni souffle. Myosis ébauché.

Au neuvième jour, lorsqu'on entre dans la salle, on est frappé par une odeur d'acétone extrêmement forte, aussi intense que celle d'un coma diabétique. On s'aperçoit qu'elle est dégagée par le malade toujours agité et en Kussmaül et dont l'ictère n'a pas varié. Les urines identiques et albumineuses ne contiennent pas de sucre. Mais la température est de 36° et, comme on se décide à pratiquer une ponction lombaire, uniquement pour doser l'urée dans le liquide céphalo-rachidien, on regarde auparavant si le malade présente des signes méningés ; on n'en trouve aucun, ni raideur de la nuque ou de la colonne, ni signe de Kernig, ni réflexe controlatéral. La ponction lombaire est pratiquée, le malade couché ; la tension est de 30 au manomètre de Claude, on retire un liquide coloré mais dont l'aspect n'est ni ictérique, ni sanglant. Il est très légèrement louche. Il contient de l'acétone, pas de pigments biliaires (recherchés par la réaction de Grimbert) 0 gr. 60 d'albumine au Sicard, 4 gr. 118 de chlore et 4 gr. 68 d'urée. L'examen microscopique (D<sup>r</sup> Vincent) ne peut pas déceler de polynucléaires ; il existe quelques hématies et de nombreux pneumocoques, environ 4 par champs microscopiques. Ils n'ont pas poussé sur gélose T. Dans le sang prélevé simultanément, on a dosé 6 gr. 16 d'urée et 2 gr. 769 de chlore. Le malade est mort quelques heures après la ponction lombaire.

La vérification montra l'existence d'une hépatisation du lobe moyen et du lobe supérieur, dont l'extrême sommet était respecté ; d'une grosse rate infectieuse difflente de 350 grammes ; d'un foie de 2 kg. 200, d'aspect gras ; de gros reins se laissant décapsuler, mais bigarrés. Le cœur était d'aspect normal.

L'examen du cerveau et de ses enveloppes n'a montré ab-

solument aucune lésion de méningite, malgré tout le soin que l'on a pris à essayer de les déceler. La pie-mère n'était même pas congestionnée. Il n'y avait rien de spécial dans les ventricules cérébraux. En somme, l'aspect des méninges était celui d'un organe normal. Le parenchyme nerveux ne présentait aucune lésion macroscopique.

L'examen microscopique a été pratiqué par le Docteur Croizat et nous avons spécialement attiré son attention sur la recherche des signes anatomiques de méningite et du pneumocoque dans les plexus choroïdes et les méninges cérébrales. Or, il n'a pas trouvé de microbes sur les coupes fines au 1/400 après coloration, suivant la méthode de Gram. D'autre part, il nous a répondu : « Les divers fragments de plexus choroïde examinés n'ont montré aucun signe d'inflammation. Ils sont d'apparence sensiblement normale.

« Le fragment de cerveau avec sa méninge ne présente pas non plus de signes d'inflammation ; il n'a été rencontré aucun îlot inflammatoire, pas d'îlots hémorragiques.

« Le rein présente de grosses lésions de néphrite chronique caractérisées surtout par une sclérose interstitielle diffuse qui prédomine sur les lésions glomérulaires peu importantes. Il n'existe pas d'îlots inflammatoires et les lésions consistent avant tout en sclérose interstitielle diffuse, sans grosses lésions vasculaires.

« Le foie et porteur d'assez grosses lésions cadavériques, en sorte qu'il est difficile d'apprécier des détails de cytologie fine. Il ne présente pas de signe d'inflammation ; on ne trouve pas de plages cirrhotiques au niveau du fragment examiné.

« La rate est congestive par endroits avec même de petits foyers hémorragiques ».

L'examen chimique du cerveau nous a montré une rétention chlorée et uréique très prononcée.

7 gr. 32 d'urée (dosée à l'hypobromite) dans le filtrat trichloracétique de substance grise.

849 grammes d'eau 0/00 de matière fraîche et 11 gr. 9 de chlore 0/00 de matière sèche dans la substance grise.

688 grammes d'eau 0/00 de matière fraîche et 2 gr. 980 de chlore 0/00 de matière sèche dans la substance blanche.

**B. — COMAS ACETONEMIQUES  
DANS LES CIRRHOSSES**

OBSERVATION III

**LABBÉ ET BITH.** — *Coma avec acidose et dégénérescence hépatique.*

Mad. Bop..., âgée de 33 ans est entrée le 12 avril, salle Bréguet, lit 24, parce que, depuis deux jours, elle présente un état somnolent, avec grande lassitude.

Dans ses antécédents lointains ou rapprochés, que nous ont rapportés son mari ou d'autres personnes de sa famille, il n'y a rien qui semble avoir un rapport direct avec l'affection actuelle.

Depuis quatre semaines, elle était un peu fatiguée et avait remarqué qu'elle avait plus soif qu'à son habitude, mais à aucun moment les troubles ne furent assez marqués pour l'amener à se reposer ou à consulter un médecin.

Elle se coucha, sans rien remarquer d'anormal, le 10 avril, dormit bien, mais lorsque le 11 avril, veille de son entrée à l'hôpital, elle voulut se lever, elle fut prise de dyspnée intense avec sensation de grande fatigue. Elle resta couchée, demanda un médecin, qui lui conseilla d'entrer à la Charité, mais elle n'y fut transportée que le lendemain. Pendant cette journée, grande lassitude générale, tendance invincible au sommeil, pas de douleurs, pas de vomissements, pas de diarrhée ; elle n'a plus soif et ne boit qu'un peu de lait.

A son arrivée, elle était dans un état voisin du coma, somnolente, répondant avec difficulté et sans aucune précision aux questions qu'on lui posait, retombant dans une indifférence complète à tout ce qui l'entoure, dès que l'on cessait de l'interroger. Elle dégageait une odeur acétonique très marquée qui attira tout de suite l'attention.

Elle offre une légère dyspnée, à type Kussmaül.

L'auscultation fait entendre quelques râles de bronchite.

Le cœur est normal. Pouls : 80.

La langue un peu sèche, a une rougeur vernissée légère, ainsi que toute la cavité buccale.

La palpation de la région épigastrique est légèrement douloureuse ; le ventre est souple, indolore à la palpation. Le foie ne déborde pas les fausses côtes. La rate est normale. Il n'y a ni vomissements ni diarrhée.

Les réflexes rotuliens sont faibles mais existent encore. Les pupilles sont normales et réagissent normalement. Pas d'hypotonie oculaire.

La malade présente un certain degré d'exophtalmie et un corps thyroïde un peu gros. Pas de tachycardie.

La malade urine assez abondamment, mais sous elle. Les urines renferment du sucre en grande quantité ; il n'y a pas d'albumine.

La réaction de Lieben Mauban est intense (disque de 1 millimètre).

La réaction de Legal est immédiate et intense.

La réaction de Gerhard est forte (coloration rouge).

On donne de suite à la malade en injection 40 grammes de bicarbonate de soude.

Le lendemain 13 avril, l'état est le même. La somnolence s'est pourtant accentuée, et l'on tire plus difficilement la malade de sa torpeur.

Dans l'après-midi, on lui fait une injection intra-veineuse de 800 centimètres cubes de la solution de bicarbonate de soude à 5 %. A la suite de cette injection, elle semble un peu mieux, mais à 7 heures, elle tombe dans le coma complet.

A 11 h. 45, elle meurt.

*L'Autopsie* est faite le 15 avril.

Le foie pèse 1.450 grammes, il ne présente rien de particulier extérieurement ; à la coupe, il revêt le type classique d'une dégénérescence très marquée.

Au microscope, on constate une sclérose légère des espaces porte, avec un peu de sclérose sus-hépatique, la cirrhose est disposée sous forme d'îlots qui ne se rejoignent point. Légère infiltration cellulaire. Dans quelques espaces portes, les cellules se groupent pour former des néo-canalicules biliaires. Dégénérescence graisseuse intense ; toutes les cellules

hépatiques sont infiltrées de petites boules graisseuses ; quelques-unes forment de grosses boules avec aplatissement de la cellule. Les noyaux restent colorés, il n'y a pas de karyokinèse. La dégénérescence ne présente pas de localisation spéciale. Elle est généralisée.

Le pancréas pèse 70 grammes. Macroscopiquement, il ne présente aucune anomalie.

Histologiquement, très léger épaissement et irritation du tissu conjonctif péri et intra-lobulaire. Les cellules acineuses sont arrondies, plus petites, moins hautes que normalement. Les noyaux sont plus arrondis, plus foncés, ne présentent pas tout à fait leur type habituel. Pas d'îlots de Langerhans visibles.

La rate pèse 150 grammes. Ni macroscopiquement, ni microscopiquement, aucune anomalie.

Au microscope, pas de sclérose. Dans tous les tubes contournées, les cellules, au niveau de leur portion basale, présentent de petites vacuoles. Les glomérules sont normaux. Légère congestion vasculaire.

Le corps thyroïde pèse 70 grammes. Il est régulièrement gros sans présenter de kyste.

Au microscope, peu de substance colloïde. Epaissement et infiltration du tissu conjonctif. Les cellules des vésicules closes sont dégénérées. En certains endroits, les vésicules alors n'existent plus. Elles sont remplies de grande cellules.

#### OBSERVATION IV

LABBÉ (M.) ET BITH (G.). — *Acidoses graves en dehors du diabète.*

Mlle Cun..., âgée de 41 ans, entre salle Bréguet, lit N° 4, le 11 novembre 1911, pour des troubles mentaux, en même temps que sa mère âgée de 73 ans, qui a une hémiplegie datant de deux ans.

Une sœur semble aussi atteinte de troubles mentaux.

La malade a été réglée à l'âge de dix-sept ans, et toujours régulièrement, mais dès son enfance, elle a présenté des attaques d'épilepsie qui ont été, se répétant tous les quinze

jours environ. Dans ces derniers temps, l'intervalle qui s'écoulait entre les crises est devenu plus grand, et dans le service elle n'a pas eu d'attaques.

On se trouve en présence d'une femme qui présente un air hébété, dû en partie à la fixité du regard, à la saillie des globes oculaires. Elle a en outre, du strabisme interne.

Aux questions qu'on lui pose, elle ne répond qu'avec peine. La pensée semble même oublier la présence de la personne qui l'interroge, de telle sorte qu'il est, à chaque instant, nécessaire de réveiller son attention. La malade a conscience de l'endroit où elle est, mais elle ne sait plus où elle habitait. Toutefois, elle se souvient encore de ses nom et prénoms. Elle est, par contre, complètement désorientée dans le temps ; elle ne sait ni le jour, ni le mois, ni l'année.

Elle est incapable de dire à quelles occupations elle se livrait chez elle, elle déclare avoir travaillé aux halles, mais sa sœur dit qu'elle n'a jamais pu gagner sa vie. La malade semble parfois en proie à des idées délirantes, à un délire onirique semblable au délire alcoolique. De plus, elle semble avoir eu, avant son entrée à l'hôpital des accès de phobie déterminés par les sensations les plus futiles et les plus variées.

En somme, au point de vue mental, on constate une insuffisance de l'attention, un affaiblissement de l'affectivité et de la volonté, une perte de l'association des idées, c'est-à-dire un état d'affaiblissement intellectuel complet.

La malade est incapable de se mouvoir, bien qu'elle n'ait point de paralysie, et l'état mental rend impossible la recherche de la sensibilité.

Les réflexes tendineux sont diminués, il n'existe pas de signe d'Argyll, pas d'inégalité pupillaire, un peu de mydriase. Elle a de la rétention d'urine, on est obligé de la sonder, elle perd ses fèces.

Elle a de la fièvre : 38°4, un pouls mou et rapide.

Pas de troubles cardiaques ou pulmonaires.

Elle a beaucoup maigri, malgré qu'elle boive 2 litres de lait par jour.

Ses urines ne contiennent ni sucre ni albumine, mais offrent de l'urobiline et des réactions d'acidose nettes : Ge-

rhardt, rouge. Legal, moyen. Lieben, anneau de 1 millimètre.

12 novembre : La torpeur est encore plus accentuée. Il se produit une chute de température à 36°.

14 novembre : L'état reste le même.

Examen d'urines : quantité 250 centimètres cubes.

|                                          |       |
|------------------------------------------|-------|
| Acidité .....                            | 0.367 |
| Corps ammoniacaux .....                  | 0.327 |
| NH <sup>3</sup> (sels ammoniacaux) ..... | 0.093 |
| NH <sup>3</sup> aminé .....              | 0.234 |
| N aminé .....                            | 0.197 |
| Acétone .....                            | 1.11  |
| Acide oxybutyrique .....                 | 0.54  |

15 novembre : A 10 heures, étant donné l'état d'acidose et la somnolence, on fait une injection intra-veineuse de 800 centimètres cubes d'une solution de bicarbonate de soude à 5 %.

Immédiatement après l'injection, on ne note aucun phénomène nouveau.

A une heure de l'après-midi, la malade perd connaissance, le visage se cyanose, la respiration est calme et régulière sans type spécial.

La température, à 6 heures, s'élève à 38°8.

Elle meurt à 10 heures du soir.

Dans les urines de cette dernière journée, on constate toujours les réactions d'acidose. On y dose :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Acétone .....            | 1.64 |
| Acide oxybutyrique ..... | 0.95 |

*Autopsie* : Le foie pèse 1.800 grammes. Il est augmenté de volume, pâle, la lobulation n'est pas nette. A la coupe, la parenchyme hépatique présente quelques taches blanchâtres du volume d'un grain de mil.

Au microscope, on trouve une sclérose à prédominance porte, surtout formée de tissu conjonctif jeune, infiltré de cellules embryonnaires formant des nodules, qui semblent se continuer par des néo-canalicules biliaires. Nombreux néo-canalicules. Dégénérescence graisseuse très intense des cellules hépatiques.

Le pancréas pèse 70 grammes. Il ne présente aucune anomalie macroscopique. Au microscope on constate une sclérose moyenne péri et intralobulaire. Ilots de Langherans très rares. Quelques formes de transition.

La rate est légèrement augmentée de volume. Elle ne présente rien d'intéressant à signaler.

Les reins ne présentent macroscopiquement aucune altération. La capsule se décortique aisément.

Au microscope, on trouve de la sclérose, répartie sur des bandes partant de la capsule. Glomérules scléreux à divers degrés, tantôt offrant seulement un léger épaissement de la capsule de Bowmann, tantôt formant un véritable bloc fibreux. Les tubes contournés, peu altérés par eux-mêmes sont étouffés par de la sclérose.

Les poumons et le cœur ne présentent rien de particulier.

L'encéphale est très congestionné. Au niveau du plancher du 4<sup>e</sup> ventricule, deux vaisseaux apparaissent dilatés. A la coupe, on aperçoit également quelques vaisseaux dilatés à la partie postérieure de la protubérance. Il n'existe aucune adhérence entre la pie-mère et la substance nerveuse.

#### OBSERVATION V

MM. LABBÉ ET BAUMGARTNER (A.). — *Acidose et insuffisance hépatique.* — *Paralysie toxique.* — *Coma.*

Mme D..., 36 ans, ménagère, entre le 22 octobre 1913, salle Bréguet, N° 23.

Au moment de son entrée, elle est complètement comateuse, il est impossible d'obtenir une réponse aux questions posées. Lorsqu'on pique la malade, elle réagit peu. Il est impossible de rechercher la sensibilité au tact et à la chaleur.

Il y a paralysie presque complète du côté droit ; de ce côté on constate du ptosis de la paupière supérieure, une diminution du sillon naso-génien et un aplatissement de la face qui se soulève à l'expiration. Les rides du front sont un peu diminuées à droite. Il n'y a aucun mouvement spontané dans le membre supérieur droit, mais quelques légers mou-

vements dans le membre inférieur correspondant. On constate aussi de ce côté un peu d'hypotonie musculaire. Les réflexes rotuliens, achilleens, oléocrâniens, et radiaux sont égaux des deux côtés. Le réflexe plantaire semble en flexion. Les globes oculaires ne sont pas déviés ; la pupille droite est plus large que la gauche et ne réagit pas à la lumière. La vessie est distendue.

On sonde la malade, et l'examen de l'urine donne les résultats suivants : pas de sucre, pas d'albumine, pas de pigments biliaire, pas d'urobiline. Les réactions de Gerhardt, de Legal, de Lieben sont positives.

La ponction lombaire donne un liquide clair, un peu hypertendu, sans albumine, sans lymphocytes, sans réaction d'acidose.

Rien à signaler au cœur ni aux poumons. Le foie n'est pas hypertrophié.

La température est normale : 37°2.

Pendant l'après-midi, la malade a semblé sortir un peu du coma ; elle a pu répondre quelques mots.

24 octobre : Coma complet. Réactions d'acidose très fortes.

25 octobre : Légère amélioration. La malade répond de temps en temps. Elle peut nommer quelques objets qu'on lui présente. A droite, le réflexe plantaire est en extension. Le signe d'Oppenheim est négatif. Les réactions d'acidose sont toujours fortement positives. La malade n'a absorbé que peu de bicarbonate de soude, environ 15 grammes.

26 octobre : Coma complet. Même hémiplégie, signe de Babinski positif à droite. Submatité et râles aux deux bases pulmonaires. Les réactions d'acidose persistent, mais moins fortes. Température matin et soir : 39°.

L'examen chimique du sang donne :

Urée : 0 gr. 74 pour 0/00.

Pas d'azote titrable au formol.

27 octobre : Même état. Température 39°5. Gerhardt moins net. Legal et Lieben positifs.

28 octobre : Gerhardt négatif. Legal et Lieben positifs, mais faibles. Température 40°.

29 octobre : La température monte à 41°5. Décès le matin.

Antécédents ; On apprend par la sœur de la malade, que

celle-ci a toujours eu une bonne santé. Elle a été mariée une première fois. Elle a eu 7 fausses couches et un enfant qui est très bien portant. Le mari est mort de tuberculose. D'un second mariage, elle a eu deux enfants vivants.

La maladie actuelle a débuté brusquement. Deux jours avant son entrée à l'hôpital, le matin, la malade a eu des étourdissements et du délire. Puis, elle est restée seule et on l'a retrouvée dans le coma, deux jours après.

*Autopsie* : Au niveau de l'hémisphère cérébral droit, dans la partie postéro interne de la couche optique, il existe une zone granuleuse, rougeâtre, d'aspect hémorragique, de la dimension d'une lentille.

Le foie est petit. Il pèse 1 kilogramme, il ne paraît pas cirrhosé. L'aorte est athéromateuse. Rien d'autre à signaler.

*Examen histologique* : Tous les organes sont normaux, sauf le foie. Il existe un léger degré de cirrhose péri-portale. A un faible grossissement, la coupe donne l'aspect d'une nappe uniforme, sans aucune structure. La topographie lobulaire n'existe plus. Les cellules hépatiques ne forment plus de trabécules radiées ; elles sont disposées côte à côte, sans ordre. A un fort grossissement, on constate des lésions massives des cellules. Elles sont toutes dégénérées. La plupart sont transformées en masses grossières, mal colorées, granuleuses et vasculaires. La périphérie de la cellule seule a pris l'éosine. Les noyaux ont disparu. On trouve encore par-ci par-là quelques cellules un peu mieux conservées, mais le noyau est toujours pâle et le protoplasma cellulaire granuleux. Ou bien, certaines coupes présentent une infiltration assez abondante de pigments ocres.

## OBSERVATION VI

AUBERTIN (Cl.) ET LEGRAIN (F.). — *Coma acétonémique et dégénérescence graisseuse du foie chez une malade atteinte de polynévrite et de méningite alcoolique.*

Une femme de 24 ans est amenée à l'hôpital Tenon, dans le service de M. Ménétrier, le 10 septembre 1912. Elle se trouve dans un état de torpeur voisin du coma, répondant très dif-

facilement aux questions posées, présentant un délire léger, et semblant avoir perdu complètement la mémoire des faits récents aussi bien qu'anciens.

Des renseignements donnés par ses parents, il ressort que cet état d'affaiblissement mental date d'environ 1 mois et est survenu progressivement. L'alcoolisme n'est nullement nié par ses proches.

Il existe, de plus, une paraplégie flasque des deux membres inférieurs avec abolition des réflexes rotuliens et atrophie déjà appréciable. La malade est incapable de se tenir, et les mouvements des membres inférieurs, au lit, sont eux-mêmes impossibles. Pas de troubles des sphincters.

Les troubles sensitifs semblent prononcés, mais étant donné l'état semi-comateux, il est très difficile de les préciser.

Mais nous fûmes surtout frappés, dès le premier examen, par l'odeur acétonique de l'haleine qui était extrêmement prononcée.

Nous recherchâmes immédiatement dans les urines la présence du sucre et de la réaction de Gerhard. La recherche du sucre fut négative, mais la réaction de Gerhard fut positive. Ajoutons que la recherche de l'acétone par la réaction de Legal fut également positive. Les urines ne contenaient pas d'albumine.

La température était de 37°5, le pouls battait à 90. Il n'y avait pas de troubles respiratoires, les réactions papillaires étaient normales.

L'examen viscéral montrait seulement un foie légèrement hypertrophié, mais l'épreuve de la glycosurie alimentaire fut négative.

Nous nous trouvions donc en présence d'un état semi-comateux, sans diabète avec troubles nerveux et mentaux.

Nous pratiquâmes immédiatement une ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien ne présentait pas de réaction cellulaire (à la cellule de Nageotte) mais la réaction de Legal était nettement positive.

Nous fîmes le diagnostic d'état subcomateux, en rapport avec l'acétonémie, conditionné probablement par une insuffisance hépatique, puisque le foie était le seul organe qui

semblait lésé. La nature de cette hépatite ne nous semblait pas douteuse étant donné l'imprégnation alcoolique manifeste.

Les jours suivants, l'état subcomateux s'améliore assez nettement, peut-être sous l'influence d'un traitement par le bicarbonate de soude à haute dose. Mais, l'odeur acétonémique persistait, et dans les urines toujours exemptes de sucre, la réaction de Gerhardt était toujours positive. Au bout de quelques jours, l'état subcomateux avait disparu, mais les troubles mentaux étaient plus évidents et surtout les phénomènes paralytiques s'accrourent, les membres supérieurs étaient toujours intacts, mais du côté des membres inférieurs l'atrophie augmenta si rapidement que les masses musculaires fondaient sous nos yeux, puis, apparurent des troubles sphinctériens.

La température oscillait entre 37° et 38°, l'état général s'aggrava encore, l'amaigrissement devint extrême, le pouls petit et rapide (130) et la torpeur redevint de plus en plus accentuée.

La malade mourut le 5 octobre 1912 dans un état comateux mais sans odeur acétonique de l'haleine.

Ainsi, pendant la seconde partie du séjour de la malade à l'hôpital nous avons complété notre diagnostic qui devint : polynévrite et hépatite alcoolique avec acétonémie et état subcomateux.

L'autopsie montra que ce diagnostic était exact quoique incomplet. En effet, il existait en plus une méningite chronique sous forme de plaques blanchâtres disséminées sur tout le cortex.

Le foie était volumineux, d'aspect complètement gras, à l'œil nu, et un peu dur à la coupe comme dans les cirrhoses au début. Rien de particulier dans les autres organes.

A l'examen histologique, le foie était atteint de dégénérescence graisseuse à grosses vésicules, disséminées dans tout le parenchyme, sans systématisation spéciale ; il existait de plus une légère augmentation du tissu conjonctif des espaces portes (cirrhose tout au début). Les lésions cellulaires étaient variables ; dans certains endroits, il existait un grand nombre de cellules atrophiées réduites à un noyau entouré d'une petite zone de protoplasma, mais en d'autres points se trou-

vaient des véritables nodules hyperplasiques constitués par des cellules hypertrophiées, indemnes de stéatose, entourées de travées entièrement dégénérées et graisseuses.

Les méninges étaient épaissies avec endartérite, mais sans foyers lymphocitaires, ayant en somme les caractères des méningites toxiques.

Les reins étaient atteints de néphrite diffuse avec sclérose glomérulaire et périglomérulaire : artérite et légère sclérose intertubulaire. Les surrénales étaient en hyperplasie spongiocytaires très marquée dans presque toute l'épaisseur du cortex.

#### OBSERVATION VII

Observation due à la bienveillance de M. le Professeur PIC. —

*Coma acétonémique au cours d'une cirrhose alcoolique avec polynévrite et syndrome méningé, sans modification du liquide céphalo-rachidien. — Guérison de l'acétonémie. — Mort par coma hépatique.*

Il s'agit d'une femme sans profession, âgée de 40 ans, et qui entre dans le service dans un état subcomateux et exhalant une forte odeur d'acétone.

L'interrogatoire de sa famille nous apprend qu'il s'agit d'une grande éthylique, qui depuis 6 mois présente des troubles psychiques, de l'impotence des membres inférieurs, et dont l'état se serait aggravé il y a une quinzaine de jours. A ce moment, la malade a présenté de la diarrhée, et un état de faiblesse intense. Il est difficile de savoir si le début des phénomènes actuels a été brusque, la famille ne pouvant donner aucune précision à ce sujet. Nous avons spécialement insisté pour savoir si la malade recevait une alimentation suffisante ; d'après les dires de la famille, la malade, dans les quinze jours qui ont précédé son hospitalisation, prenait un demi litre à 1 litre de lait avec, en plus, quelques bouillons.

A l'examen, on est frappé immédiatement par un état subcomateux dont on arrive très difficilement à tirer la malade.

D'autre part, celle-ci exhale une odeur intense d'acétone. Un examen complet montre de l'hypotonie des globes oculaires avec des pupilles en état de dilatation normale, sans myosis ni mydriase, une respiration de Kussmaul absolument typique, un teint carminé absolument analogue à ceux des comas diabétique, visible aussi bien au niveau de la figure que des mains, sans cyanose à proprement parler.

La tension artérielle est de 12/8.

Le pouls est à 90.

Dans les urines qui ont une odeur acétonique intense, les réactions au perchlorure de fer et au nitro-prussiate sont intensément positives. Il n'y a pas de sucre ; ni acides, ni pigments biliaires. D'autre part la glycémie est de 0,45. Urée du sang : 0.10.

Un examen complet montre que ce coma acétonémique coïncide avec une cirrhose compliquée d'une série de phénomènes nerveux. Le ventre est météorisé, douloureux, mais cependant on arrive assez facilement à percevoir un foie dur et qui paraît un peu augmenté de volume. La rate n'est pas palpable. Il n'y a ni ascite, ni œdème. Par contre, on note une atrophie intense des membres supérieurs et inférieurs dont les zones musculaires sont très fortement amaigries. Les réflexes tendineux sont vifs, aussi bien aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. De plus, la malade est raide, raideur de la nuque, raideur de la colonne, et cette raideur se retrouve au niveau des membres qu'il est difficile de mobiliser facilement, et dont la pression est douloureuse.

Une ponction lombaire montre un liquide entièrement normal : 0.30 d'albumine.

Moins d'un lymphocyte à la cellule de Nageotte.

Wassermann négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. D'autre part, des inoculations pratiquées avec ce liquide céphalo-rachidien et avec celui prélevé après la mort au niveau de la corticalité et des ventricules ont été négatives.

Bref, à ce moment, on se trouve devant une cirrhose sans syndrome hydropigène avec troubles psychiques, syndrome méningé et polynévrite. En plus, il existe un coma acétonémique avec hypoglycémie et sans azotémie.

Comme l'état de la malade est évidemment désespéré, on décide de ne pratiquer aucune thérapeutique, pour suivre l'évolution spontanée du syndrome ; d'autre part, on s'efforce de donner à la malade une quantité de lait égale à celle qu'elle ingérait approximativement chez elle, soit un demi-litre. Dans ces conditions, on constate que très rapidement, dans l'espace de trois jours, le coma acétonémique présente une régression rapide et spontanée. En même temps les syndromes urinaires diminuent d'intensité. La réaction de Gerhardt en effet devient négative, alors que la réaction d'Imbert-Bonnamour présente alternativement des phases négatives et positives pour devenir continuellement négative au bout de 20 jours. Alors, dès le 3<sup>e</sup> jour, le coma a disparu ainsi que la respiration de Kussmaül et l'hypotonie des globes oculaires. Mais l'état de la malade ne s'est pas amélioré, car elle présente des troubles psychiques caractérisés par un état confusionnel absolu, sans agitation. Dans la suite, cette malade a continué à présenter des troubles psychiques en même temps que de la raideur de la nuque et de la colonne, tandis qu'on voyait les réflexes des membres inférieurs s'abolir progressivement, puis de l'ascite apparaître en même temps qu'un œdème malléolaire léger.

La malade est morte 1 mois après son admission, 10 jours après que l'on eût constaté pour la dernière fois de l'acétonurie sans diacéturie ; la mort était survenue dans un coma banal ayant duré 48 heures.

Des urines prélevées le jour de la mort par cathétérisme ne contenaient ni sucre, ni albumine, ni éléments biliaires, ni corps de la série cétonique. Cependant, dans la semaine qui a précédé la mort, la malade avait pratiquement cessé toute alimentation.

L'autopsie a confirmé l'existence d'une cirrhose avec foie un peu hypertrophié, sans grosse rate, ascite de caractère banal, pas de lésion tuberculeuse, aucune lésion méningée à l'examen microscopique.

### C. — DANS L'ABCES DU FOIE

#### OBSERVATION VIII

LABBÉ (M.). — *Coma par acidose et abcès du foie*

Le 26 décembre 1907 était amené dans notre service un homme de 59 ans que l'on disait atteint de diabète avec accès de fièvre quotidiens.

Cet homme avait des antécédents pathologiques assez chargés : une fièvre typhoïde à l'âge de 15 ans, un chancre syphilitique à 20 ans, des habitudes alcooliques dans la jeunesse, accompagnés de pituites matinales, des parents morts, l'un d'un cancer du foie, l'autre d'un épithélioma des paupières.

Sa femme nous raconte que, 5 ans auparavant, il avait maigri et que, depuis cette époque, il ne s'était jamais bien remis. Cependant, la maladie actuelle ne paraissait pas remonter à plus de trois mois ; elle avait débuté par une sensation de soif continuelle, une perte de force et un amaigrissement progressif.

Depuis quinze jours, l'appétit avait complètement disparu, le malade ne pouvait plus supporter d'autre aliment que le lait, et il était devenu tellement faible qu'il ne pouvait plus se lever. Il était pris chaque jour d'un violent accès de fièvre avec stades successifs de frissons, de chaleur et de sueur. Le médecin, qu'il avait consulté récemment avait découvert du sucre dans ses urines et lui avait déclaré qu'il était diabétique. A la consultation de médecine à l'hôpital, on avait encore trouvé du sucre dans ses urines.

Dès le premier examen, nous nous trouvons en présence d'un malade très abattu, ayant une obnubilation de l'intelligence et répondant avec peine aux questions qu'on lui pose.

Il souffre d'une soif intense, sa bouche est sèche, sa langue est saburrale, brûnâtre en son milieu, collante. Il boit beaucoup et urine abondamment.

Depuis quelque temps, des dents lui sont tombées, sans carie, par gingivite expulsive. Les réflexes rotuliens sont conservés.

Le foie est gros, il déborde les fausses côtes de deux travers de doigt sur la ligne mamelonnaire. Mais il n'y a pas d'ictère, à peine, une légère teinte subictérique des conjonctives. La respiration n'est pas accélérée.

Le cœur bat régulièrement, le poumon droit présente en avant et en arrière, une submatité avec une diminution du murmure vésiculaire, respiration saccadée et quelques râles sous-crépitaux qui nous font croire à l'existence de la tuberculose.

La température qui était de 37° au moment de l'entrée à l'hôpital s'élève à 40°, le lendemain à la suite d'un frisson intense.

En approchant de son lit, nous sommes frappés par la forte odeur d'acétone que dégage l'haleine du malade. Les urines sont foncées et ont la même odeur. En y versant une goutte de perchlorure de fer, on produit une coloration rouge foncée, c'est la réaction de Gerhard, indice de l'acide diacétique.

En outre, l'urine, additionnée d'un tiers de son volume de soude caustique et de quelques gouttes de liqueur iodoiodurée, donne un précipité blanc jaunâtre d'iodoforme que l'on reconnaît à son odeur caractéristique. Il y a donc dans l'urine, de l'acétone et de l'acide diacétique. Mais les recherches faites par notre pharmacien, M. Médon n'ont pas permis d'y reconnaître la présence d'acide  $\beta$  oxybutyrique.

Enfin, l'urine ne contenait ni pigment biliaires, ni albumine, ni sucre même.

En présence de cet état d'abattement extrême avec acétonurie et notion d'une glycosurie, nous posons le diagnostic d'acidose, et nous ordonnons le régime lacté avec de l'eau de Vichy et 20 grammes de bicarbonate de soude.

Le lendemain, l'état est à peu près le même. Cependant, l'odeur acétonémique de l'haleine a diminué et la réaction de Gerhard dans les urines est à peine visible.

Le malade se plaint d'une douleur vive à la nuque, qui l'a empêché de dormir et est exagérée par la pression et par les mouvements ; nous croyons sentir un épaissement des vertèbres cervicales et nous pensons à un mal de Pott cer-

vical. On ordonne encore deux litres de lait et 100 grammes de bicarbonate de soude.

Le surlendemain, nous trouvons notre malade extrêmement abattu. Il a grand' peine à répondre à nos questions. Il a vomé plusieurs fois.

L'urine est toujours exempte de sucre, mais cette fois la réaction de Gerhardts est bien nette. L'examen de sucre sanguin, pratiqué par M. Médon, y fait reconnaître la présence d'acétone, d'acide diacétique, et d'acide  $\beta$  oxybutyrique.

Nous tentons un dernier effort thérapeutique en injectant dans une veine 500 centimètres cubes d'une solution de bicarbonate de soude à 3 % mais sans résultat et le malade meurt dans la nuit.

A l'autopsie, nous trouvons : un poumon droit très congestionné, mais sans tubercules, ce qui montre, soit dit en passant, le juste septicisme que nous devons avoir à l'égard des signes de percussion et d'auscultation pour le diagnostic de la tuberculose au début.

Un cœur de volume normal, avec un orifice aortique athéromateux.

Une rate grosse (370 grammes) et congestionnée, comme on est habitué à le voir dans les infections.

Des reins un peu gros (190 à 230 grammes), pâles, avec une substance corticale épaissie.

Une encéphale qui ne présente aucune altération notable.

Des vertèbres cervicales qui ne sont pas atteintes de carie, comme nous l'avions craint.

Un foie volumineux, très altéré, qui offre au milieu de sa face antéro-postérieure deux zones violacées au niveau desquelles l'incision montre l'existence de deux gros abcès. de la dimension d'une mandarine et d'un œuf, communiquant entre eux, et remplis d'un pus visqueux, épais, verdâtre, très abondant ; l'examen bactériologique nous a montré l'existence de colibacilles et de streptocoques dans ce pus.

## D. — DANS LES HEPATITES PALUSTRES

### OBSERVATION IX

TAMALET (M.). — *Hépatite grave paludéenne avec coma acétonémique simulant l'accès pernicleux. — Efficacité de l'insuline.*

Mme A..., 43 ans, est admise d'urgence à l'hôpital militaire d'Oudjda, le 9 septembre 1927.

Cette malade examinée dès son entrée, est une femme obèse dans un état de somnolence accentué. Il faut la secouer fortement pour obtenir d'elle quelques renseignements. Sa respiration est bruyante et rapide, mais n'effectue pas le type de Kussmaul, ni le rythme de Cheyne-Stokes. Les réflexes tendineux sont abolis, la sensibilité très amoindrie, la résolution musculaire presque totale. Les pupilles sont en mydriase, le pouls bat à 106, régulièrement. La tension artérielle est de 18/9 au Paëhon. La température est de 39°. La langue très saburrale, l'haleine ne présente pas d'odeur particulière.

Le foie mesure 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate est palpable. Les conjonctives sont légèrement subictériques.

Pas d'œdème des jambes. Auscultation pulmonaire normale. L'entourage de la malade raconte qu'elle avait la fièvre depuis assez longtemps et que celle-ci se présentait avec une allure irrégulière : la malade avait un profond dégoût pour les aliments, elle vomissait, puis elle s'est plaint de malaises indéfinissables, de douleurs lombaires et thoraciques ; une torpeur invincible s'est installée progressivement effrayant la famille qui amène pour cela la malade à l'hôpital.

Pensant à une forme comateuse de paludisme pernicleux, nous envoyons au laboratoire une lame de sang, et la réponse arrive bientôt, assez inattendue en l'espèce : « Quelques schizontes de *P. vivax* ».

On injecte dans les muscles 1 gr. 60 de formiate de quinine, et nous prescrivons un goutte à goutte rectal de 250 cm<sup>3</sup> de sérum glucosé.

Le lendemain, 10 *septembre*, la malade est dans le même état. Le sang ne contient pas d'hématozoaires.

On retire par sondage, 200 cm<sup>3</sup> d'urine dont l'analyse montre qu'elle ne renferme ni albumine, ni sucre, mais des pigments et des sels biliaires, et surtout des corps acétoniques en très grande quantité. Le dosage des corps acétoniques totaux n'a pu être fait pour raisons purement matérielles.

L'urée sanguine : 0 gr. 56 0/00 (hypobromite).

Nous portons alors le diagnostic d'hépatite grave avec coma acétonémique chez une paludéenne et le traitement suivant est institué :

Injections sous-cutanées de 15 unités d'insuline toutes les deux heures.

Goutte à goutte rectal de 2 litres de sérum bicarbonaté et glucosé à 40 grammes pour 2.000.

En tout, la malade a reçu 120 unités d'insuline.

*Le 11 septembre* : état entièrement transformé, la somnolence s'altère dans une large mesure, et la malade peut boire un peu d'eau de Vichy. Elle se plaint d'épigastralgie.

Le même traitement est continué.

*Le 12 septembre* : la malade va mieux, elle cause, elle demande à boire et n'est plus somnolente.

Même traitement.

*Le 13 septembre* : les urines ne contiennent pas de corps cétoniques.

L'insuline n'est donnée que deux fois par jour à raison de 15 u. matin et soir avec 100 grammes de sirop de sucre.

*Le 14 septembre* : on donne 15 unités à 11 heures.

*Le 15 septembre* : cessation de l'insuline. On reprend le traitement par la quinine à raison de 2 gr. 50 par jour en ingestions fractionnées.

*Le 18 septembre* : la malade commence à s'alimenter.

Elle se lève le 19 *septembre*, et quitte l'hôpital le 21.

En somme, il s'agit d'une malade présentant une hépatite avec coma acétonémique, apparue à l'occasion d'accès répétés de paludisme à *Pl. vivax* ; le coma qui ne s'accompagnait ni d'albuminurie, ni de glycosurie, ni de rétention azotée

notable, a cédé à l'administration d'insuline. En trois jours, la malade a reçu 240 unités mais le coma avait disparu avec 150 unités environ.

## OBSERVATION X

TAMALET. — *Hépatite palustre avec coma acétonémique.*

Mme D..., 30 ans, entre d'urgence à l'hôpital militaire d'Oudjda, le 9 septembre 1927, le même jour que la malade précédente.

Elle est dans un état de somnolence très accusé, et son haleine présente une forte odeur acétonique.

Quand on la secoue pour l'interroger, on ne peut obtenir que quelques gémissements. La respiration n'est pas dyspnéique ; le pouls est à 110, faible ; les extrémités sont froides, le faciès est pâle et bouffi.

La température rectale est de 37°8. La tension artérielle prise au Pachon est de 11/9.

Les yeux présentent une légère mydriase : les réflexes sont très diminués ; la langue est très saburrale.

Le foie mesure 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate est percutable.

Le mari de la malade déclare qu'au cours d'un voyage de Rabat à Oudjda, soit près de 600 kilomètres, effectué le 7 septembre par une chaleur torride, sa femme se plaignit de céphalée intense et de nausées. La température prise le 7 au soir était de 40°.

Le lendemain, 8 septembre, à Oudjda, les céphalées sont encore plus vives que la veille, la malade avait des bouffées de chaleur, quelques vomissements, et accusait un accablement extrême, en même temps qu'une tendance progressive au sommeil. La température était de 38° le matin, et 39°9 le soir.

Pas de mictions entre 8 et 19 heures.

Un médecin appelé constate une odeur acétonémique de l'haleine, et prescrit l'hospitalisation pour le lendemain matin.

Le 9 septembre dans la matinée, on retire par cathétérisme une centaine de centimètres cubes d'urine dont l'analyse donne les résultats suivants :

|                          |                 |
|--------------------------|-----------------|
| Albumine .....           | Néant           |
| Sucre .....              | Néant.          |
| Pigments biliaires ..... | Présence.       |
| Sels biliaires .....     | Présence.       |
| Corps acétoniques .....  | Très abondants. |

L'urée sanguine est de 0 gr. 41 0/00 (hypobromite).

L'examen du sang (frottis) révèle quelques schizontes de *P. vivax*.

Ce jour-là la malade reçoit 1 gr. 50 de formiate de quinine intra-musculaire, et en goutte à goutte rectal 1 litre de sérum glucosé, bicarbonaté à 20 0/00.

*Le 10 septembre* : état stationnaire. Un nouveau frottis ne montre plus d'hématozoaires.

On pratique les injections d'insuline à raison de 15 unités toutes les deux heures, de 7 à 21 heures. On donne un goutte à goutte rectal de 2 litres de sérum glucosé bicarbonaté.

*Le 11 septembre*, la malade est moins somnolente et peut absorber de l'eau de Vichy. Même traitement que la veille. La diurèse est assez marquée.

*Le 12 septembre* : disparition des corps cétoniques dans les urines.

La malade est très améliorée, elle cause et demande à boire. On lui fait 15 unités d'insuline toutes les 4 heures avec 100 grammes de sirop de sucre.

*Le 13 septembre* : amélioration progressive et rapide. L'insuline est supprimée. On reprend le traitement par la quinine, à raison de 2 grammes par jour en ingestions fractionnées.

*Le 18 septembre* : la malade quitte l'hôpital après avoir reçu 300 unités d'insuline en trois jours ; le coma avait disparu après 150 unités environ, et il n'y avait plus de corps acétoniques dans les urines, après 240 unités.

## Conclusions

---

I. — On peut voir apparaître, au cours des affections hépatiques graves, et quelle qu'en soit l'étiologie, une cétoacidose.

II. — Habituellement, cette cétoacidose est cliniquement latente, et tout se borne à la constatation des corps cétoniques dans les urines.

Dans certains cas, au contraire, elle se traduit par un tableau clinique grave et simulant entièrement le coma diabétique.

III. — Il semble que cette cétoacidose non diabétique s'accompagne habituellement d'une diminution du sucre sanguin. On n'en connaît aucun cas avec glycosurie.

IV. — La cétoacidose appartient aux insuffisances hépatiques graves ; son pronostic paraît fatal, du fait du terrain sur lequel elle évolue, — encore que la mort ne survienne pas forcément d'une façon immédiate.

V. — Elle ne paraît pas liée à un état d'inanition, et nous en apportons un cas où, en l'absence de toute thérapeutique et de toute diététique, elle a regressé spontanément.

VI. — Le traitement n'est pas encore précisé ; les injections de bicarbonate lutteront contre l'acidose ; l'insuline utilisée seule est dangereuse du fait de l'hyglocémie ; et si on a recours au traitement endocrinien, il est nécessaire de l'associer à de fortes doses de sérum glucosé, de préférence intra-veineux.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
PIC

**Vu :**  
**LE DOYEN,**  
Jean LEPINE

*Vu et permis d'imprimer :*

Lyon, le 21 Novembre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,  
A. LIRONDELLE

## Bibliographie

---

(Se rapporte exclusivement à la partie clinique.)

- AUBERTIN ET LEGRAIN. — Coma acétonémique et dégénérescence graisseuse du foie chez une malade atteinte de polynévrite et de méningite alcoolique (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 15 mai, T. 37, page 892).
- BEAUVY. — Recherches cliniques sur l'acétonémie en dehors du diabète et de la puerpéralité (*Thèse, Paris*, 1904).
- COLOMBE ET DENISOT. — Acide diacétique et acétone urinaire dans l'ictère grave (*C. R. Soc. Biol.* 20 mai 1916, T. 79, page 441).
- FIESSENGER ET WALTER. — L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique (Masson, 1925).
- GILBERT ET LEREBoullet. — Les flux bilieux de la cholémie familiale (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 25 juillet 1902, T. 19, p. 802).
- LABBÉ (M.). — Coma par acidose et abcès du foie (*Presse Méd.* 5 février 1910, p. 90).
- LABBÉ ET BITH. — Les acidoses graves en dehors du diabète (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 24 mai 1912, T. 33, p. 631).
- Coma avec acidose et dégénérescence hépatique (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 5 juillet 1912, T. 34, p. 27).
- LABBÉ ET BAUMGARTNER. — Acidose et insuffisance hépatique. Paralysie toxique. Coma (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 15 mai 1914, T. 37, p. 888).

LABBÉ (M.). — Un cas de coma dyspeptique avec acidose (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 19 juillet 1918).

— L'acidose au cours des affections aiguës de l'abdomen (*Académie de Médecine*, 6 avril 1920, T. 83, page 355).

LABBÉ, HUTINEL ET NEPVEUX. — Insuffisance hépatique mortelle avec acidose au cours de la grossesse (*Société Méd. des Hôp. de Paris*, 15 avril 1921).

LABBÉ (M.). — Insuffisance hépatique et acidose (*Journal Méd. Franç.*, 1922, T. II, p. 47).

LABBÉ ET NEPVEUX. — L'acidose (*Rapport du XVIII<sup>e</sup> Congrès français de Médecine de Nancy*, 1925, p. 176).

MAUBAN. — L'acétonurie, sa valeur sémiologique, son traitement (*Thèse Paris*, 1912).

RATHÉRY. — Discussion de la communication de Labbé et Bith (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1912, T. 34, p. 31).

ROGER. — Physiologie normale et pathologique du foie (Masson, 1922).

SAVY ET THIERS. — Hépatonéphrite pneumonique avec azotémie et rétention chlorée compliquée d'acétonémie et d'une méningite cliniquement et anatomiquement latente. Intégrité des plexus choroïdes (*Lyon Médical*, 6 janvier 1929, T. 143, page 1).

TAMALET. — Hépatite grave paludéenne avec coma acétonémique simulant l'accès pernicieux (*Rev. Méd. Chir. des Maladies du foie*, juillet, août, 1928, T. 3, p. 327).

WEST. — Mémoire communiqué à la Société Royale de médecine et chirurgie de Londres (*Anal. in semaine méd.*, 1888, p. 802).

## Table des Matières

---

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE PREMIER. — Introduction .....                                | 9  |
| CHAPITRE II. — Cycle des corps cétoniques dans l'or-<br>ganisme ..... | 11 |
| CHAPITRE III. — Etude clinique et pathogénique ....                   | 21 |
| CHAPITRE IV. — Observations .....                                     | 37 |
| CONCLUSIONS .....                                                     | 61 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                   | 63 |

---





